

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964.

THÈSE

N°

34

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean LARRAT

né le 11 octobre 1936 à Olonzac (Hérault)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Interne de l'Hôpital de l'INSTITUT PASTEUR

Présentée et soutenue publiquement le 16 janvier 1964.

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN

NOUVEL ANTIBIOTIQUE : LA VANCOMYCINE.

Président :

M. Raymond GARCIN,

Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964.

THÈSE

N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean LARRAT

né le 11 octobre 1936 à Olonzac (Hérault)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Interne de l'Hôpital de l'INSTITUT PASTEUR

Présentée et soutenue publiquement le 16 janvier 1964.

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN

NOUVEL ANTIBIOTIQUE : LA VANCOMYCINE.

Président :

M. Raymond GARCIN,

Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°



1-1-1964

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Gaston CORDIER

1^{er} ASSESSEUR { Daniel BARGETON
2^e ASSESSEUR { Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENØE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliqué	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2^e CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	RIEON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin LEGER (L.)
	Cochin AIOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Pitié CORDIER (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière SICARD (A.)
	Tenon OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FIEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUFIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MCLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bouicaud MILLIEZ (P.)
	Broussais LENÈGRE (J.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SÈZE (S. de)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENÈS (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes) MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Sémiologie médicale	DOMART (A.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{ BOUR (H.)
	{ LHERMITTE (F.)
	{ PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.) GOUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch. GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	KERN (E.) VOURCH (G.) BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.) BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anesthésiologie	PLAS (F.) BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.) CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)	Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Bactériologie	LEDoux-LEBARD (G.) BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUMAMEL (G.) COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)	Pathologie chirurgicale	BARGAT (J.) BINET (J.-P.) CERBONNET (G.) CHATELIN (G.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALLOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.) BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHEL (G.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	BESANÇON (F.) CORNET (A.)	Pathologie expérimentale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLANTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) LÉVEQUE (B.) MAGREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Carcinologie	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALLOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)	Pathologie médicale	LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Dermato-Syphiligraphie	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALLOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Electro-Radiologie	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALLOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Hématologie	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALLOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Histologie	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALLOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Hydrologie	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALLOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALLOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Maladies infectieuses	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALLOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine légale	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALLOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALLOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Neuro-chirurgie	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALLOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Neurologie	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALLOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Obstétrique	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALLOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Ophtalmologie	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALLOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch.
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie.	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile.	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale.	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique.	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie.	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE	BOLTANSKI (E.) LAUNAY (G.)
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal.	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibl'othécaire	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents.

A ma Soeur, à mon Beau-Frère,

Avec toute mon affection.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur Raymond GARCIN

- Professeur de Clinique Neurologique
à la Faculté de Paris.
- Membre de l'Académie Nationale de Médecine.
- Médecin des Hôpitaux de Paris.
- Officier de la Légion d'Honneur.

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur René MARTIN

- Membre de l'Académie Nationale
de Médecine.
- Médecin-Chef de l'Hôpital Pasteur.
- Officier de la Légion d'Honneur.

Qui nous a accueilli avec bienveillance
comme Interne.

En témoignage de notre respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres de l'Hôpital de l'INSTITUT PASTEUR :

Monsieur le Docteur SUREAU

Monsieur le Docteur CHABBERT

Qui nous ont guidé et aidé tout au long
de l'élaboration de ce travail.

Monsieur le Docteur de LADEVAN de CASAUBON

En témoignage de nos respectueux
remerciements.

Aux Médecins qui m'ont accueilli avec bienveillance et m'ont prodigué de précieux conseils, au cours de mon Internat à l'Hôpital de l'INSTITUT PASTEUR :

Monsieur le Docteur BERROD

Monsieur le Docteur Louis MARTIN

Monsieur le Docteur BOURRICHON

Monsieur le Docteur LE CANUET

Monsieur le Docteur AUSSAGE

Monsieur le Docteur BAUDENS

A mes Amis de l'Internat et du Laboratoire

En témoignage de gratitude.

Aux Religieuses de l'Hôpital de l'INSTITUT PASTEUR.

En hommage à leur dévouement.

INTRODUCTION

Nous avons eu le privilège, pendant notre séjour à l'Hôpital de l'Institut PASTEUR que dirige le Docteur René MARTIN, membre de l'Académie Nationale de Médecine, de participer à ses côtés, et auprès de ses adjoints et assistants, aux études d'antibiothérapie qui se poursuivent sans relâche dans ce Service.

C'est ainsi que nous avons participé à l'étude et à la mise au point de plusieurs antibiotiques nouveaux, tant naturels que de synthèse .

Parmi eux, la VANCOMYCINE a retenu notre attention . Si elle n'est pas un antibiotique d'usage courant et quotidien, elle s'avère cependant être un antibiotique d'un intérêt tout à fait particulier pour le traitement d'affections bien définies, après étude minutieuse du germe au Laboratoire .

Au nombre de ces affections, les staphylococcies, si souvent rebelles à toute antibiothérapie (y compris les antibiotiques de synthèse), sont jugulées par un traitement de Vancomycine préconisé à bon escient et bien conduit .

HISTORIQUE

La Vancomycine a été isolée en 1956 dans les Laboratoires Eli LILLY d'Indianapolis, à partir d'une espèce d'Actinomycète auquel a été donné le nom de *Streptomyces Orientalis* .

La première culture a été obtenue à partir d'un fragment de sol de la jungle tropicale en Indonésie ; et deux autres cultures ont, plus tard, été réalisées à partir de sol indien .

L'isolement, la purification ont été étudiés par Mc CORMICK et ses collaborateurs (1956) .

Le pouvoir antibiotique a été primitivement étudié sur le *Micrococcus Pyogenes* var. *Aureus* 209 P.

Parce que cet antibiotique a donné des résultats satisfaisants, dans la chimiothérapie des maladies infectieuses, plusieurs études ont, par la suite, été réalisées .

Son spectre a été progressivement établi .

ETUDES CHIMIQUES

Les premières études ont été faites en 1956 par Mc CORMICK et ses collaborateurs, puis par HIGGINS et ses collaborateurs .

Le chlorure de Vancomycine est un corps blanc très soluble dans l'eau (plus de 100 mg/ml), modérément soluble en solution de Méthanol . Il est insoluble dans les alcools forts, l'acétone et l'éther .

De faibles concentrations d'urée augmentent sa solubilité en solution aqueuse neutre .

En milieu aqueux, il précipite avec l'acide phosphomolybdique, l'acide phosphotungstique et les métaux lourds (mercure, plomb) .

La Vancomycine est modérément stable en solution pour un Ph compris entre 3 et 5, à 5°C, son poids moléculaire étant d'environ 3.300 .

C'est une substance amphotère, et des préparations cristallisées de la base libre et du sulfate ont pu être réalisées . Leurs propriétés chimiques ont été étudiées par HIGGINS .

- L'analyse élémentaire montre la présence de 50 % de carbone, et de doses relativement faibles d'hydrogène, d'azote (7 %), de chlore (4 %), d'acide aspartique (9 %), de sulfures .

- Le spectre d'absorption aux ultra-violets révèle un maximum d'absorption à 282 u. Et l'absorption aux ultra-violets, en milieu neutre, et alcalin, met en évidence la présence de groupements phénoliques substitués (Mc CORMICK) .

- Les études électrophorétiques montrent que la Vancomycine cristallisée contient 20 % d'un composant secondaire dont l'activité biologique n'a pu encore être déterminée, limitant ainsi la connaissance exacte de la Vancomycine dans sa composition et son activité biologique .

ACTION BACTERIOSTATIQUE IN VITRO

La Vancomycine est essentiellement active sur les germes Gram positifs . Les germes Gram négatifs et les champignons se sont montrés fortement résistants .

Toutes les études tendent à montrer la particulière affinité de la Vancomycine pour le Staphylocoque .

- GERACI et ses collaborateurs ont étudié son action bactériostatique sur le micrococcus pyogenes, et donnent les chiffres suivants : sur 112 souches, 15 sont complètement inhibées par $1,25 \mu\text{g/ml}$, 95 par $2,5 \mu\text{g/ml}$ et 2 par $5 \mu\text{g/ml}$.

Et sur 28 souches de staphylococcus faecalis, 16 sont inhibées par un taux de $2,5 \mu\text{g/ml}$, 11, par un taux de $5 \mu\text{g/ml}$, et une souche par un taux de $12 \mu\text{g/ml}$.

- KIRBY et DIVELBISS ont montré que sur 63 souches de staphylococcus aureus, 51 sont inhibées par $2 \mu\text{g/ml}$ de Vancomycine, les 12 souches restantes étant inhibées par un taux de $3 \mu\text{g/ml}$. Sur ces 63 souches, 52 sont résistantes aux Tétracyclines, à la Streptomycine, à la Pénicilline, et 19 sont résistantes au Chloramphénicol et à l'Erythromycine . Le streptocoque du groupe A et le pneumocoque se trouvent être 2 à 4 fois plus sensibles que le staphylocoque . L'entérocoque (Groupe D) est un peu plus résistant .

- SCHNEIERSON et AMSTERDAM ont étudié des souches de staphylocoque résistantes à l'Erythromycine et montré que, sur 29 souches résistantes, 90 % sont sensibles à $2 \mu\text{g/ml}$ de Vancomycine, et même dans quelques cas à des doses moindres .

- GARROD et WATERWORTH ont montré que, sur 55 souches de staphylocoques, 54 sont sensibles à un taux de $1 \mu\text{g/ml}$.

- FAIRBROTHER et WILLIAMS ont rapporté 540 souches de staphylocoques var. aureus, sensibles à la Vancomycine et à des taux voisins de 2 $\mu\text{g/ml}$.

- EHRENKRANZ a confirmé ce taux de 2 $\mu\text{g/ml}$ sur 21 souches de staphylocoques .

- RANTZ et ses collaborateurs, étudiant 41 souches de staphylocoques, ont trouvé une sensibilité à un taux de 5 $\mu\text{g/ml}$, ou moins .

- WISE et JAWETZ et coll. ont montré l'action inhibitrice sur le staphylocoque pour des concentrations inférieures à 5 $\mu\text{g/ml}$.

Sur les centaines de souches étudiées, 5 souches seulement de staphylocoque exigeaient des taux supérieurs à 10 $\mu\text{g/ml}$ (3 souches sont citées par SCHNEIERSON et AMSTERDAM, 2 par GRIFFITH et PECK) .

- Dans leurs études, GRIFFITH et PECK ont montré que, pour 24 souches de streptocoque hémolytique, les concentrations bactériostatiques étaient toutes situées entre 0,15 et 2,5 $\mu\text{g/ml}$. Et sur 43 souches de *Micrococcus Pyogenes*, 41 étaient inhibées par des taux allant de 0,15 à 1,84 $\mu\text{g/ml}$. Six souches qui étaient résistantes à la Pénicilline étaient incluses dans le nombre, et toutes étaient sensibles à la Vancomycine . Trois souches, résistantes à l'Erythromycine, étaient aussi sensibles à la Vancomycine . On doit aussi remarquer que les deux souches résistantes à la Vancomycine étaient sensibles à la Pénicilline et à l'Erythromycine .

En résumé, les taux bactériostatiques de Vancomycine se situent, pour la majorité des germes étudiés, entre 1 et 5 $\mu\text{g/ml}$.

ACTION BACTERICIDE

Plusieurs études ont montré l'action bactéricide de la Vancomycine . Ce pouvoir bactéricide se manifeste sur la multiplication des germes .

- Pour le Streptocoque bêta hémolytique, souche C 203, ZEIGLER et coll. ont montré l'action bactéricide de la Vancomycine pour une concentration inférieure à 0,60 $\mu\text{g/ml}$. Ces mêmes auteurs ont étudié l'action de la Vancomycine sur le Micrococcus Pyogenes var. aureus 209 P, et montré qu'une concentration de 2 $\mu\text{g/ml}$ provoquait une stérilisation de la culture dans les 11 heures . Mais au-dessous de 2 $\mu\text{g/ml}$, la culture était capable de se reproduire et d'atteindre sa limite de multiplication . On explique ceci en disant que, pour une population bactérienne donnée, il est possible qu'un très petit nombre de germes soient moins sensibles à l'antibiotique que la majorité de la population bactérienne . Ainsi, ce petit nombre de germes, non tués par des concentrations inférieures à 2 $\mu\text{g/ml}$, était responsable de la reprise de croissance observée après 24 à 48 heures .

- Contrairement à ce que l'on observe avec les antibiotiques considérés comme bactériostatiques, la Vancomycine s'est révélée avoir un pouvoir bactéricide immédiat, comme la Pénicilline, sans période de latence . Et des études, utilisant des cellules lavées, ont montré son action bactéricide seulement sur les bactéries en multiplication (ZEIGLER) .

- GERACI et ses coll. ont montré que les taux bactéricides de la Vancomycine étaient sensiblement les mêmes, ou 2 tubes plus hauts, que les taux bactériostatiques . Leur étude a porté sur un ensemble de germes : Clostridium, Micrococcus Pyogenes, Streptococcus Mitis, Streptococcus faecalis .

- GARROD et WATERWORTH ont conclu que la Vancomycine est, de tous les antibiotiques, le plus bactéricide dans son action sur le staphylocoque .

- Dans certaines conditions, pour avoir un effet bactéricide, il est nécessaire d'obtenir des concentrations plus fortes . Ainsi, WISE, ayant utilisé une inoculation massive, a noté que 50 μ g/ml de Vancomycine est nécessaire pour obtenir un effet bactéricide avec plusieurs souches de staphylocoques .

- KIRBY et coll. ont remarqué que de rares colonies de staphylocoques poussent quand les tubes, contenant 100 μ g/ml de l'antibiotique, sont repiqués en série après 18 heures .

- On a comparé l'action bactéricide de la Vancomycine à l'action de la Ristocétine.

WISE a montré que la Vancomycine atteint son but bactéricide sur 13 souches de staphylocoques sauf une, alors que la Ristocétine n'a pas d'action bactéricide sur 12 de ces 13 cultures .

- Sur 42 souches de *Staphylococcus aureus*, RANTZ et JAWETZ ont obtenu, pour la Ristocétine, des concentrations bactéricides 3 à 10 fois plus fortes que les concentrations bactériostatiques sur 24 heures alors que, ayant utilisé la même technique, ils ont montré que, pour la Vancomycine, les concentrations bactéricides et bactériostatiques sont les mêmes pour 37 de 41 souches, les concentrations bactéricides des 4 souches restantes étant seulement un tube plus haut .

- SCHNEIERSON et coll. ont remarqué que la Ristocétine échouait dans son pouvoir bactéricide sur 60 des 101 souches de *staphylococcus aureus*. Ils en ont conclu que cet antibiotique exerçait sur le staphylocoque une action d'abord bactériostatique, plus que bactéricide .

En conclusion, la Vancomycine est un antibiotique essentiellement bactéricide . Dès qu'elle agit, "elle tue", et son pouvoir bactéricide est obtenu avec de faibles concentrations .

SPECTRE

On peut résumer ainsi le spectre de la Vancomycine

1. - GERMES SENSIBLES

- Staphylococcus var. aureus
- Streptococcus pyogenes
- Streptococcus viridans
- Streptococcus faecalis
- Pneumocoque
- Neisseria gonorrhoeae
- Clostridium Welchii (3 souches)
- Clostridium sp. (9 souches)
- sarcina lutea
- Corinebacterium sp. (4 souches)
- une sensibilité était notée avec une souche de Aerobacter Aerogenes et une souche de Neisseria Catarrhalis .

2. - GERMES NON SENSIBLES

- | | |
|--------------------------|------------------------------|
| - Escherichia coli | - Proteus |
| - Alcaligenes | - Pseudomonas |
| - Aerobacter | - Shigella |
| - Klebsiella | - Salmonella |
| - Brucella | - Mycobacterium tuberculosis |
| - levures et champignons | |

FACTEURS MODIFIANT

L'ACTIVITE ANTI-BACTERIENNE IN VITRO

1. - EFFET DU SERUM

L'action de la Vancomycine n'est pas influencée par le milieu . Sur sérum ou bouillon, les taux bactériostatiques et bactéricides sont sensiblement les mêmes .

Pour 5 souches de streptocoques du groupe A, le taux bactériostatique, avec 25 % de sérum de cheval, était de 2 $\mu\text{g/ml}$, au lieu de 1 μg (KIRBY et DIVELBISS) . Le taux bactéricide était de 3 $\mu\text{g/ml}$ (GERACI) .

2. - LE Ph

Il n'affecte pas de façon importante l'activité de la Vancomycine .

ZEIGLER a montré que, pour une variation du Ph de 6 à 8, l'activité de la Vancomycine diminuait de moins de la moitié, alors que, pour cette même variation, la streptomycine devenait 12 fois moins active .

KIRBY et DIVELBISS, puis WOLFE et Mc GUIRE ont confirmé ce peu d'importance des variations de Ph .

3. - EFFET DE L'INOCULUM

Deux fois plus de Vancomycine étaient nécessaires pour obtenir un effet bactériostatique pour une dilution de 10^{-2} , en comparaison d'une dilution de 10^{-4} de streptocoques (KIRBY-DIVELBISS) .

Pour le streptocoque du groupe A, le taux bactériostatique était atteint avec la même concentration de Vancomycine pour les trois dilutions testées (10^{-2} , 10^{-4} , 10^{-6}) . Donc, l'effet de l'inoculum est négligeable et comparable à celui observé avec la Pénicilline.

4. - ZEIGLER enfin a étudié in vitro l'action de différents produits ajoutés au milieu de culture (sels anorganiques, amino-acides, vitamines, facteurs de croissance : acide ascorbique, biotine, inositol, ac. folique ...).

Aucun de ces éléments n'avait une action quelconque sur l'activité de la Vancomycine .

SYNERGIE ET ANTAGONISME

JAWETZ a observé quelques exemples de synergie véritable entre Vancomycine et Néomycine ou Bacitracine, et il a montré que les associations de ces antibiotiques donnaient plus rapidement un taux bactéricide supérieur à deux fois le taux obtenu avec l'un ou l'autre de ces antibiotiques employé seul .

- Associée avec le Chloramphénicol ou l'Erythromycine, des effets additifs ont été notés . R. REEDY et ses coll., dans une étude portant sur les associations d'antibiotiques, ont étudié l'association Vancomycine-Chloramphénicol . Une synergie s'est manifestée dans quelques cas . Ils n'ont remarqué que quelques rares cas d'antagonisme .

- L'association Vancomycine-Oléandomycine a été étudiée par H. WELSCH et D. WINTERMERE . Ils ont montré qu'il se produisait le plus souvent une sommation des effets de ces deux antibiotiques . Ils n'ont pas signalé de phénomènes d'antagonisme .

Cliniquement, l'association de la Vancomycine à un autre antibiotique ne semble pas nécessaire . La Vancomycine possède, seule, une efficace activité, et son action n'est guère influencée par ces associations . Par contre, il n'a été trouvé que quelques rares phénomènes d'antagonisme .

RESISTANCE

RESISTANCE ACQUISE

I. - EXPERIENCES IN VITRO

De nombreux travaux ont montré que la résistance du staphylocoque à la Vancomycine est lente à se développer in vitro .

- ZEIGLER et coll. ont constaté une augmentation de 130.000 fois dans la concentration de Pénicilline tolérée par le staphylocoque aureus 209 P après 25 expositions, alors qu'avec la Vancomycine, la même culture bactérienne après le même nombre d'expositions ne tolère qu'une concentration de 4 à 8 fois plus forte .

Suivant les mêmes méthodes, le micr. pyogenes var. Aureus H et le micr. pyogenes var. Aureus ATCC 9996 ont des taux presque identiques de résistance à la Vancomycine .

- GRIFFITH et PECK ont utilisé des cultures en série avec des concentrations variées d'antibiotique . Dix souches de micr. pyogenes var. Aureus étaient "cultivées" 25 fois avec des taux différents de Vancomycine, la concentration inhibitrice de Vancomycine étant celle qui produisait une complète prévention de croissance de l'organisme-test . Aucune résistance n'était notée sur les 10 souches étudiées .

- GERACI et coll. ont rapporté un certain degré de résistance après 28 jours de cultures en série, de 2 souches de micr. pyogenes. L'une de ces souches qui, au début, était inhibée avec 1 $\mu\text{g/ml}$, exigeait alors un taux de 17 $\mu\text{g/ml}$. Pour l'autre souche, le taux d'inhibition passait de 2 $\mu\text{g/ml}$ à 24 $\mu\text{g/ml}$.

- GARROD et WATERWORTH se basant sur leurs études, ont exclu pratiquement une résistance à la Vancomycine de la part du staphylocoque .

- RANTZ et coll. pensent aussi que le staphylocoque ne développe pas de résistance à la Vancomycine in vitro .

On peut donc conclure que la résistance acquise est lente à se développer, les souches initialement sensibles devenant très lentement résistantes .

II. - EXPERIENCES IN VIVO

- Sur 4 souris qui étaient expérimentalement infectées avec un micrococcus pyogenes, le germe était isolé d'abcès résiduel après 10 jours de traitement par la Vancomycine, à des doses de 500 mg deux fois par jour pour 2 souris, 250 μ g deux fois par jour pour les deux autres . Aucune résistance n'a été obtenue (GERACI) .

- KIRBY a étudié 8 sujets porteurs d'infections staphylococciques et constitué 21 cultures positives à des intervalles variés au cours du traitement par la Vancomycine . Dix-neuf de ces souches ne développaient pas de résistance - une souche exigeait un taux d'inhibition de 3 μ g/ml au lieu de 2 - une autre, un taux de 5 au lieu de 2 μ g/ml .

RESISTANCE CROISEE

- GERACI et coll., étudiant 2 souches de micrococcus pyogenes devenues résistantes à la Vancomycine, ont montré qu'il n'y a pas de résistance croisée avec la Pénicilline, la Streptomycine, la Néomycine, la Bacitracine, les Tétracyclines, le Chloramphénicol et l'Erythromycine .

- La résistance croisée entre Vancomycine et Ristocétine n'a pas été prouvée . Les souches étudiées sont le plus souvent résistantes à l'un et l'autre de ces deux antibiotiques . Ceci peut aussi bien indiquer une identité de spectre qu'une résistance croisée.

TOXICITE

I. - TOXICITE AIGUE

Les études ont été faites chez la souris, le rat, le cobaye, par ANDERSON et ses coll. et K.K. CHEN .

Résumé des doses lethales : Tableau d'ANDERSON

Toxicité aiguë chez la souris, le rat et le cobaye

(Travaux d'ANDERSON, WORTH, HARRIS et CHEN)

Espèces	Voie d'administration	DL 50 en mg/kg - erreur standard
<u>Souris</u>	intraveineuse intrapéritonéale sous-cutanée orale	489,1 $\pm$ 40,6 1734 $\pm$ 227 + de 5.000 + de 5.000
<u>Rats</u>	intraveineuse intrapéritonéale	319 $\pm$ 14 2218 $\pm$ 24
<u>Cobayes</u>	intrapéritonéale	737 $\pm$ 59

- Dans ses travaux, Mc CORMICK a trouvé une dose léthale 50 égale à 400 à 500 mg/kg, l'administration de l'antibiotique étant faite chez la souris par voie intra-veineuse . Par voie orale, l'administration de 1.000 mg/kg ne causerait pas la mort après une semaine .

II. - TOXICITE CHRONIQUE

Les études faites chez le rat, le chien et le cobaye ont montré une faible toxicité (ANDERSON et ses collaborateurs et CHEN) .

- Chez le singe et le chien, des doses variant de 25 à 50. mg/kg et par jour, pendant 3 mois et plus, n'ont provoqué aucun signe de toxicité .

- Les études du sang, de la moëlle osseuse, n'ont montré aucune anomalie .

- L'urée sanguine reste normale .

- La Vancomycine n'a que peu ou pas d'effet sur la pression sanguine, la respiration, l'électrocardiogramme, le péristaltisme intestinal, le débit urinaire, pour des doses de 5 à 10 mg/kg .

L'administration répétée, par voie intraveineuse, produit chez le singe un oedème local et des thromboses, souvent si les veines sont déjà altérées .

Chez la souris, Mc CORMICK a injecté, par voie sous-cutanée, des doses de 100 mg/kg pendant 14 jours, et n'a observé aucun effet nocif . A l'autopsie, aucune anomalie n'a été retenue .

- Un essai de sensibilisation a été fait chez le cobaye (ANDERSON et coll.) . Neuf cobayes ont reçu, par voie sous-cutanée, 100 mg chacun de Vancomycine . Trente-cinq jours plus tard, une simple dose de 25 μ g a été administrée par voie intraveineuse et aucun accident anaphylactique n'a été observé .

COMPLICATIONS THERAPEUTIQUES

- A côté des études de la toxicité, il convient d'examiner la nature et la gravité des complications qui ont pu être décrites chez l'homme traité par la Vancomycine .

- Les incidents les plus fréquents sont d'ordre veineux . On a signalé assez fréquemment des douleurs au point d'injection, des irritations veineuses .

Mais c'est la thrombophlébite qui constitue la complication la plus importante (GERACI - KIRBY - GRIFFITH) . Une parfaite purification de l'antibiotique en a diminué les inconvénients . De plus, la technique d'injection améliore la tolérance . Il est nécessaire de diluer l'antibiotique soit dans du sérum salé normal, soit dans du sérum glucosé à 5 % .

On peut pratiquer une injection rapide en diluant 10 à 20 ml (soit 0,5 à 1 g) de Vancomycine dans 100 à 200 ml de sérum, l'injection se faisant en 20 à 30 minutes (2 injections par 24 heures) . C'est la méthode qui paraît donner les meilleurs résultats . Mais on peut aussi l'injecter de façon continue, en mettant 2 à 4 ampoules de Vancomycine (soit 1 à 2 g) dans 1.000 à 2.000 ml de sérum salé ou glucosé, à passer dans les 24 heures .

- Des réactions brutales, dès l'administration de l'antibiotique, ont été décrites par certains auteurs (GERACI - KIRBY et DIVELBISS) . Il s'agissait d'une pyrexie brutale avec frissons . Il semble que ce soit une réaction "toxique", mais il est difficile de l'affirmer . Car si la thérapeutique était continuée, ces accidents ne se reproduisaient pas . De plus, cela n'a été observé qu'avec certains lots de Vancomycine .

- Quelques éruptions urticariennes ou morbiliformes, des érythèmes de la face avec oedème, ont été décrites (GERACI) . Elles disparaissent rapidement après administration d'anti-histaminiques .

Et il convient de redire qu'une meilleure purification de l'antibiotique a beaucoup diminué ces inconvénients .

- Avec de fortes concentrations sériques de Vancomycine, on a pu constater des troubles de l'audition .

Ces troubles vont d'une baisse transitoire de l'audition à la surdité complète . Ils se voient chez des sujets ayant des concentrations sériques anormalement élevées ; on ne s'étonnera donc pas de les observer chez des sujets insuffisants rénaux - (GERACI - DUTTON et ELMES) . Pour cette raison, DUTTON et ELMES recommandent chez ces patients des doses plus faibles, en contrôlant régulièrement le taux sérique .

La surdité est presque toujours précédée par des bourdonnements qui doivent faire toujours arrêter la thérapeutique . Car, une fois installée, cette surdité est définitive .

- Confirmant les données expérimentales, aucun désordre sanguin, ni hépatique n'a été observé .

- Chez un sujet porteur de reins sains, il n'y a jamais eu de complications rénales . Mais l'administration de Vancomycine chez des sujets insuffisants rénaux demande quelques précautions . Chez de tels sujets, le taux sanguin ne doit pas dépasser 20 $\mu\text{g/ml}$ et, si le rein est très atteint, une dose unique de 0,25 à 0,5 g semble suffisante pour maintenir plusieurs jours un taux sanguin satisfaisant, taux qui doit être, dans ces cas, régulièrement suivi par dosage .

ETUDES PHARMACOLOGIQUES

I. - CHEZ L'ANIMAL (LEE - ANDERSON)

- Chez 6 chiens, après administration d'une dose de 10 mg/kg par voie intra-veineuse, le taux monte rapidement pendant les 15 premières minutes et décline ensuite assez lentement .

La concentration initiale dépasse 25 $\mu\text{g/ml}$ et, à la fin des 6 heures, la concentration était de 2 unités/ml .

- Après une dose de 20 mg/kg par voie intra-musculaire, on a constaté un pic de 10 $\mu\text{g/ml}$ après une heure, qui persistait 4 heures, et le taux sanguin était encore à 5 $\mu\text{g/ml}$ après 6 heures . La hauteur du pic maximum de concentration varie avec la dose administrée .

II. - TAUX SANGUINS CHEZ L'HOMME APRES ADMINISTRATION

INTRA-VEINEUSE .

- KIRBY et DIVELBISS ont étudié ces taux après une seule et plusieurs injections intraveineuses de Vancomycine .

a. - Après une seule injection :

- pour une dose de 0,5 g, le taux passe à 10 μg la 2ème heure, 1 μg à la 8ème heure, 0 à la 24ème heure .

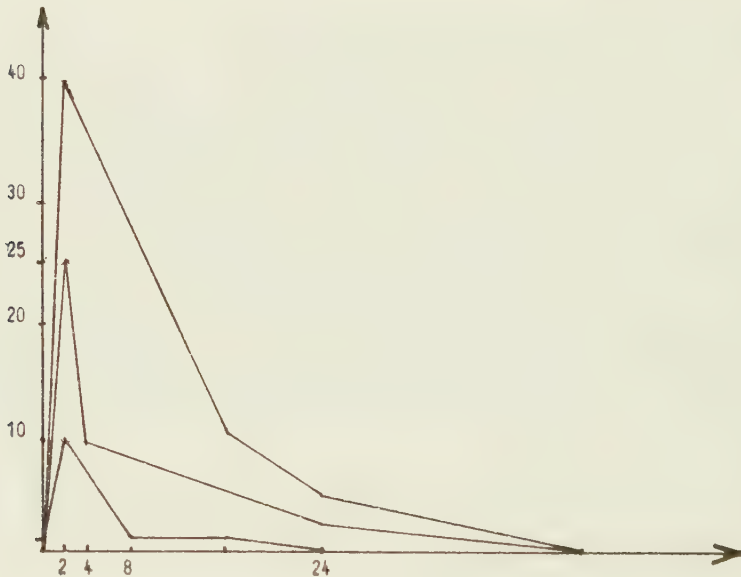
- pour une dose de 1 g, il est à 25 μg la 2ème heure, 10 à la 4ème heure, 2 μg à la 24ème heure ;

- pour une dose de 2 g, le taux est à 40 μg à la 2ème heure, puis 10 μg à la 12ème heure et 3 μg à la 24ème heure .

b. - Quand les doses sont répétées de 6 à 12 heures d'intervalles, il y a une légère accumulation. Des taux thérapeutiques que l'on peut obtenir par un régime de 0,5 g toutes les 6 heures, ou 1 g toutes les 12 heures, ou 2 g par jour. C'est la dose de 1 g toutes les 12 heures qui semble la plus satisfaisante, car mieux tolérée, et la plus efficace.

Concentrations sériques de Vancomycine

- Perfusions discontinues : après une seule dose intraveineuse injectée durant une période de 20 à 30 minutes.



- Perfusions continues : dans les cas personnels que nous avons étudiés, la Vancomycine a toujours été administrée en perfusion continue, en donnant 2 g/24 heures, dilué dans un litre de sérum. Dans tous les cas, l'urée sanguine était et est restée normale au cours du traitement. Nous avons obtenu les taux suivants : 8, 6, et 5,6 $\mu\text{g/ml}$.

Excrétion urinaire

- Dans les expériences de LEE et ANDERSON chez le chien, 67 % de la dose donnée par voie intraveineuse était retrouvée dans les urines de 24 heures, avec un maximum d'excrétion dans les deux premières heures. Après les doses données par voie intramusculaire, environ 56 % était retrouvés dans les urines, princi-

palement dans les six premières heures .

- Chez l'homme, environ 90 % de la dose injectée est excrétée dans les urines (KIRBY - GERACI) avec un maximum d'excrétion dans les 6 premières heures .

- L'état des fonctions rénales est lié aux taux sériques obtenus . Chez des sujets avec des fonctions rénales altérées, des taux sériques plus forts sont obtenus . Chez un sujet ayant une urée sanguine à 0, 40 g/l, on a constaté une concentration sérique à 5 μ g par ml 9 jours après que la Vancomycine ait été arrêtée . Chez un autre sujet qui recevait 2 g de Vancomycine toutes les 12 heures, et dont l'urée sanguine était comprise entre 0,40 et 0,50 g/l des taux de 100 μ g/ml ont été plusieurs fois vérifiés (KIRBY) .

- Clearance rénale (LEE - ANDERSON)

La clearance rénale de la Vancomycine est voisine du 2/3 du taux de filtration glomérulaire basé sur la fraction filtrable de la Vancomycine du plasma . Environ 58 % de Vancomycine plasmatique était filtrable à travers une membrane de cellophane .

Métabolisme - Distribution dans les tissus

1. - Chez l'animal (travaux de LEE - ANDERSON et CHEN)

- Après administration intraveineuse chez la lapine au 30ème jour de la gestation, la Vancomycine passe la barrière placentaire et se retrouve dans le plasma foetal et le liquide amniotique . Les concentrations dans le liquide amniotique sont 2 fois 1/2 à 3 fois plus fortes que celles obtenues dans le plasma foetal .

- Chez le rat, la Vancomycine passe dans le lait à des concentrations atteignant la moitié ou le 1/3 des concentrations sériques .

- Chez le chien, l'excrétion dans la bile se fait en petite quantité . De même, il n'y a qu'un très faible passage dans le liquide céphalo-rachidien quand les méninges sont saines . Après injection intraveineuse de 40 mg/kg, six heures après, les taux de concentration dans le L.C.R. sont seulement de 1 à 2 unités/ml, alors que les concentrations sanguines sont de 8 à 41 unités par ml .

- La répartition de la Vancomycine dans les tissus montre que, chez le rat, les concentrations les plus élevées sont retrouvées dans le rein, 2 heures après l'administration intraveineuse . Six heures après, de faibles concentrations sont retrouvées dans la rate et le foie . Les mêmes répartitions de la Vancomycine dans les reins, la rate, le foie, sont retrouvées chez le lapin .

2. - Chez l'homme (GERACI)

- De très faibles concentrations sont retrouvées dans la bile .

- Si les fonctions rénales sont normales et les méninges saines, la Vancomycine ne passe pas dans le liquide céphalo-rachidien, même après des doses multiples par voie intra-veineuse .

- KIRBY et DIVELBISS ont rapporté un cas où, sans lésion méningée, mais avec des reins altérés, le taux dans le L.C.R. était de 10 $\mu\text{g/ml}$, alors que le taux sanguin était de plus de 100 $\mu\text{g/ml}$;

- La Vancomycine diffuse en outre rapidement dans les liquides pleural, ascitique, synovial, les taux de concentration étant beaucoup plus forts après des doses répétées qu'après une dose unique . Elle passe aussi dans le liquide péricardique, avec des concentrations qui dépendent à la fois du taux sanguin et de la nature de l'épanchement .

- Après administration orale, la Vancomycine n'est pas retrouvée dans le sang chez le sujet normal . Des traces ont été mises en évidence chez un malade porteur d'une iléo-colite à staphylocoque. L'élimination urinaire est faible après administration orale, de l'ordre de 3 $\mu\text{g/ml}$; quelques chiffres plus forts ont été rapportés, sans qu'on puisse les expliquer (GERACI) .

De très grandes quantités de Vancomycine sont, par contre, retrouvées dans les urines après cette administration orale .

RESULTATS PERSONNELS

Etudes faites au laboratoire de l'Hôpital de l'Institut PASTEUR, sous la direction du Docteur Y.A. CHABBERT .

ETUDE DU SPECTRE D'ACTIVITE

C'est une étude complète du comportement des bactéries vis à vis de l'antibiotique donné, afin de déterminer la concentration minima inhibitrice (C.M.I.) .

Technique

On fait une gamme en milieu gélosé avec l'antibiotique -ici la Vancomycine - gamme croissante de 0,04 $\mu\text{g/ml}$ à 50 $\mu\text{g/ml}$, de raison géométrique 2 .

On ensemence avec un ensemenceur de Heatley sous forme de stries de 5 cm de longueur sur chacune des boîtes, ainsi qu'une boîte témoin sans antibiotique, et l'on porte à incuber à 37° , pendant 24 à 48 heures .

Interprétation

On compare chaque boîte à la boîte témoin .

On lit l'inhibition totale (C.M.I.) et l'on note ($^{+}$) l'inhibition partielle, lorsque le nombre de bactéries sur une strie est inférieur au nombre de bactéries sur la strie-témoin correspondante .

ETUDE DE 12 SOUCHES DE STAPHYLOCOQUE

Recherche de la C. M. I.

oOo

Tableau II - Lecture après 48 heures

	50	25	12, 5	6, 25	3, 12	1, 56	0, 75	0, 38	0, 19	0, 09	0, 04
1 - DUF	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+
2 - VAL	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+
3 - AUB	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+
4 - PRO	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+
5 - 209 P	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+
6 - ROS	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+
7 - 133	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+
8 - DUM	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+
9 - CHA	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+
10 - NEV	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+
11 - ROU	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+
12 - 303	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+

ETUDE DE 10 SOUCHES DE STREPTOCOQUE

avec recherche de la C. M. I.

Tableau I - Lecture après 24 heures

	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	0,78	0,39	0,19	0,09	0,04
1 - Strep. Gr D PER	0	0	0	0	0	0	0	↓ +	+	+	+
2 - Strep. Gr D ALL	0	0	0	0	0	0	0	↓ +	+	+	+
3 - Strep. Gr D CAM	0	0	0	0	0	0	↓ +	+	+	+	+
4 - Strep. Gr D CAR	0	0	0	0	0	↓ +	+	+	+	+	+
5 - Strep. Gr D BIC	0	0	0	0	0	0	0	↓ +	+	+	+
6 - Strep. Gr D VAD	0	0	0	0	0	0	↓ +	+	+	+	+
7 - Strep. DEV	0	0	0	0	0	0	0	↓ +	+	+	+
8 - Strep. LEM	0	0	0	0	0	0	0	0	↓ +	+	+
9 - Str Gr C 52 209	0	0	0	0	0	0	0	0	↓ +	+	+
10 - Strep. MAZ	0	0	0	0	0	0	0	0	↓ +	+	+

La ↓ indique la C. M. I.

Tableau II - Lecture après 48 heures

	50	25	12, 5	6, 25	3, 12	1, 56	0, 78	0, 39	0, 19	0, 09	0, 04
1 - Strep. Gr D PER	0	0	0	0	0	0	0	↓ + ↓ -	+	+	+
2 - Strep. Gr D ALL	0	0	0	0	0	0	0	↓ + ↓ -	+	+	+
3 - Strep. Gr D CAM	0	0	0	0	0	0	↓ + ↓ -	+	+	+	+
4 - Strep. Gr D CAR	0	0	0	0	0	↓ + ↓ -	+	+	+	+	+
5 - Strep. Gr D BIC	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+
6 - Strep. Gr D VAD	0	0	0	0	0	0	↓ + ↓ -	+	+	+	+
7 - Strep. DEV	0	0	0	0	0	0	0	↓ + ↓ -	+	+	+
8 - Strep. LEM	0	0	0	0	0	0	0	0	↓ + ↓ -	+	+
9 - Str Gr C 52 209	0	0	0	0	0	0	0	0	↓ + ↓ -	+	+
10 - Strep. MAZ	0	0	0	0	0	0	0	0	↓ + ↓ -	+	+

Lecture après 24 heures

	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	0,78	0,39	0,19	0,09	0,04
Listeria	0	0	0	0	0	0	↓ +	+	+	+	+
Pasteurella pestis 195 P	0	↓ +	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Corynebacterium xerosis	0	0	0	0	0	0	↓ +	+	+	+	+

Lecture après 48 heures

	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	0,78	0,39	0,19	0,09	0,04
Listeria	0	0	0	0	0	0	↓ +	+	+	+	+
Pasteurella pestis 195P	↓ +	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Corynebacterium xerosis	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+

L'étude, faite sur différents Colibacilles, Aérobaeter, Klebsiella, Salmonella, Pseudomonas a montré une C.M.I. supérieure à 50 µg/ml.

ETUDE DE L'ACTION BACTERICIDE DES ASSOCIATIONS

Suivant la technique mise au point par Y.A. CHABBERT (1957):
le transfert sur cellophane .

- Principe

On fait préalablement diffuser les antibiotiques dans une gélose de base à partir de disques ou de bandes de papier . On applique ensuite sur cette gélose une feuille de cellophane dont onensemence la surface avec la souche à étudier . L'antibiotique traverse la cellophane et agit sur les germes . Après un temps de contact choisi, on enlève la cellophane et la culture qui la surmonte, et on l'applique sur une gélose sans antibiotique . Les germes survivants sont capables de pousser à nouveau .

- Résultats des associations de la Vancomycine avec différents antibiotiques usuels (cf tableau)

. Dans la colonne réservée aux associations, le + signifie synergie, c'est-à-dire que l'effet bactéricide est supérieur à celui de chacun des deux antibiotiques employé seul .

. L'antagonisme est noté - (moins)

. L'effet indifférent, dit aussi effet additif, signifie que l'association n'a pas plus d'effet bactéricide que chacun des deux antibiotiques isolé . (voir tableau p. 38)

- Conclusion

En principe, la Vancomycine ne gagne pas à être associée à un autre antibiotique .

Dans la plupart des effets synergiques obtenus, la Vancomycine employée seule, avait néanmoins un pouvoir bactéricide pratiquement aussi important que l'association .

Cependant, il est indispensable d'étudier pour chaque malade le germe au Laboratoire avant de préconiser une thérapeutique par la Vancomycine, seule ou associée .

Dans certains cas, bien déterminés, une association, notamment avec la streptomycine ou la Kanamycine, peut s'avérer supérieure à la Vancomycine seule .

Effet bactéricide : fort +
moyen +
nul -

Souches	Association	Action bactéricide		Effet
		Antibiotiques isolés	Association	
Entérocoque	Vancomycine + Pénicilline	+ + -	+ et -	Variable : Synergie et Antagonisme
Entérocoque	Vancomycine + Streptomycine	+ + -	+	Synergie
Staphylocoque	Vancomycine + Pyostacine	+ +	+	Synergie
Entérocoque	Vancomycine + Tétracycline	+ -	-	Antagonisme
Staphylocoque	Vancomycine + Kanamycine	+ +	+	Synergie
Staphylocoque	Vancomycine + Streptomycine	+ + -	+	Synergie
Staphylocoque	Vancomycine + Oxacilline	+ + -	+ et -	Variable : Synergie et Antagonisme
Staphylocoque	Vancomycine + Pristinamycine	+ +	+ -	Indifférent
Staphylocoque	Vancomycine + Erythromycine	+ - -	+ -	Indifférent
Staphylocoque	Vancomycine + Tétracycline	+ -	-	Antagonisme
Staphylocoque	Vancomycine + Chloramphénicol	+ -	-	Antagonisme

RESULTATS CLINIQUES

La Vancomycine s'étant montrée particulièrement active sur le staphylocoque, c'est avant tout dans les infections dues à ce germe qu'elle a été utilisée .

I. - Dans les septicémies et les endocardites à staphylocoques, les résultats obtenus sont généralement bons .

- GERACI (1956-57), dans ses essais préliminaires, a rapporté un premier cas de guérison d'une endocardite aiguë chez un homme de 71 ans, présentant un état infectieux très sévère . Cinq hémocultures avaient été positives au Micr. pyogenes ; in vitro, les tests montraient une sensibilité à 2, 5 $\mu\text{g/ml}$ de Vancomycine .

Mis à un traitement intraveineux de 0, 5 g toutes les 6 heures, puis toutes les 8 heures et enfin toutes les 12 heures, le malade reçut 51 g de Vancomycine en 28 jours, les concentrations sériques étant, au 5ème jour, entre 7 et 14 $\mu\text{g/ml}$.

Dès les premières heures, l'amélioration fut surprenante, la guérison fut finalement obtenue .

- GERACI (1958) a rapporté 6 autres cas d'endocardite aiguë staphylococcique traités par la Vancomycine après échec des autres thérapeutiques (Pénicilline, Streptomycine, Erythromycine, Bacitracine) . Quatre malades ont guéri après un traitement allant de 18 à 28 jours . Le pouvoir bactéricide de la Vancomycine s'est montré tel que l'auteur a pu suggérer des traitements de courte durée (2 semaines) .

Des deux cas de mort, l'un est décédé de défaillance cardiaque deux semaines après l'arrêt du traitement, les hémocultures étant négatives et les lésions en voie de guérison . Le second cas était dû également à une défaillance cardiopulmonaire : le malade

présentait une infection très sévère qui n'a pu être jugulée par la thérapeutique .

- KIRBY et ses coll. ont rapporté des résultats thérapeutiques favorables dans 17 cas de septicémies à staphylocoques . Treize de ces 17 malades ont guéri . Sur les quatre cas de mort pendant la période thérapeutique ou de suite après, l'infection a paru favorablement influencée dans 3 cas . Un décès était dû à une hémorragie gastro-duodénale le 6ème jour du traitement, alors que la température était redevenue normale ; un autre survenait, le 8ème jour du traitement, par défaillance cardiaque, chez un homme de 88 ans traité pour infection grave de la hanche après traumatisme ; le troisième cas de mort était celui d'un homme de 71 ans avec fièvre et hémocultures positives, après opération d'un cancer du colon, et traité depuis deux semaines ; le dernier cas concernait un brûlé grave présentant anurie et hypogammaglobulinémie .

Seuls 3 de ces 17 patients atteints de septicémies à staphylocoques ont reçu plus de 16 jours de thérapeutique par la Vancomycine . Et, dans presque tous les cas, une autre thérapeutique antibiotique avait été tentée auparavant sans succès .

- EHRENKRANZ a traité 10 malades atteints de staphylococcies sévères, et après que les autres antibiotiques aient été essayés durant cinq jours au moins .

Sept de ces dix malades ont été traités avec succès, et les trois d'entre eux qui sont décédés présentaient tous des affections sous-jacentes graves, avec d'importants troubles métaboliques .

L'auteur a également insisté sur l'effet bactéricide puissant avec des concentrations sériques suffisantes obtenues rapidement, ainsi que sur l'absence de résistance durant le traitement .

- RIBEY et RYAN ont confirmé cet effet favorable chez 8 d'entre 9 enfants souffrant de septicémie à staphylocoque, et dont trois présentaient une leucose aigue .

II. - Dans les infections pulmonaires

La même efficacité a été démontrée .

- KIRBY et DIVELEBISS (1956-57) ont publié, dans l'une des premières études sur la Vancomycine, les résultats qu'ils ont obtenus dans les abcès du poumon .

. Dans deux cas de pneumonie (l'une à pneumocoque, l'autre à staphylocoque), la guérison a été obtenue en 4 et 7 jours, avec des doses de 2 g par jour .

. Deux abcès du poumon (dont l'un associé à un carcinome bronchique) ont favorablement régressé en 6 et 8 jours de thérapeutique . Aucun autre traitement n'a été associé (simple drainage de posture dans un cas) .

- Plus tard, KIRBY et ses coll. ont rapporté 8 cas de guérison de pneumonies à staphylocoque (dont deux présentaient une hémoculture positive), après 7 à 14 jours de traitement par la Vancomycine . Dans plusieurs de ces cas, le diagnostic n'ayant pas été posé assez tôt, de multiples abcès du poumon s'étaient déjà constitués mais, sous traitement médical, la guérison a été obtenue sans aucune intervention chirurgicale .

- EHRENKRANZ a rapporté plusieurs bons résultats dans les pneumonies à staphylocoque après échec des autres antibiotiques .

- GRIFFITH et PECK ont cité un cas de broncho-pneumonie due à un pneumocoque du type III, avec signes infectieux et fonctionnels importants . L'amélioration a été nette après 24 heures de traitement (100 mg toutes les 8 heures), et la guérison obtenue en 5 jours .

- Dans les pleurésies, en particulier staphylococciques, l'efficacité de la Vancomycine a été moins bien précisée . Les études pharmacologiques ont montré une rapide diffusion de l'antibiotique dans le liquide pleural . EHRENKRANZ a rapporté le cas d'une pleurésie staphylococcique chez un enfant de 13 ans traité avec succès après échec des autres antibiotiques, associés en drainage .

GERACI et ses coll., de leur côté, ont arrêté la Vancomycine après plusieurs essais, parce que l'antibiotique n'était pas retrouvé dans la poche pleurale . Il est encore bien difficile de conclure sur l'action exacte de la Vancomycine dans les pleurésies .

- KIRBY et DIVELBISS ont publié deux cas de pleurésie purulente consécutive à des thoracocentèses répétées pour insuffisance cardiaque . L'état général des malades et la cause de l'épanchement ne permettent pas d'apprécier l'efficacité de la thérapeutique .

III. - Trois cas d'iléocolite post-opératoire

Ont réagi favorablement au traitement (GERACI) . Les cultures de selles positives au micr. pyogenes, se sont négativées en 24 à 48 heures . La Vancomycine a été administrée par voie orale durant 2 à 5 jours . On a noté une forte élimination dans les selles . Les auteurs n'ont remarqué aucun effet nocif .

IV. - Les ostéomyélites et les arthrites septiques dues au staphylocoque répondent favorablement à la Vancomycine .

- KIRBY a traité 4 malades atteints d'ostéomyélite chronique en donnant 1 g de Vancomycine chaque jour pendant 3 à 4 semaines . Dans ce cas, les signes inflammatoires ont régressé et il y a eu cessation de l'écoulement .

- GERACI a aussi obtenu de bons résultats chez deux patients atteints d'ostéomyélite, le traitement médical étant associé à un traitement chirurgical .

- EHRENKRANZ a rapporté trois bons résultats dans des affections ostéo-articulaires . Le premier cas était celui d'un homme de 51 ans porteur d'une ostéomyélite et d'une arthrite septique du genou droit, avec douleur persistante et écoulement après plusieurs mois de thérapeutique antibiotique .

Après deux semaines de Vancomycine, les cultures du liquide de ponction du genou devenaient négatives, tandis que douleur et écoulement diminuaient .

. Un autre cas était celui d'un homme de 75 ans ayant développé une arthrite du genou après fracture de la rotule . Les cultures restaient positives au staphylocoque, après échec des autres antibiotiques .

Après quinze jours de traitement par la Vancomycine, l'état fonctionnel et l'état général étaient nettement améliorés .

. Le troisième cas était celui d'un enfant de 13 ans présentant une ostéomyélite de l'humérus et du fémur qui guérissent après 2 semaines de traitement par la Vancomycine .

Dans les arthrites, les ostéomyélites, on doit entreprendre le plus rapidement possible le traitement par la Vancomycine, afin d'éviter une intervention chirurgicale .

V. - Dans les infections cutanées à staphylocoques,

Les résultats sont uniformément bons (KIRBY - GERACI - GRIFFITH) .

Une réponse rapide a été notée dans des cas de cellulite, de furonculose et d'anthrax . Le drainage chirurgical reste un adjuvant important du traitement . Dans presque tous les cas, la Vancomycine a été utilisée après échec des autres thérapeutiques .

- DIVELEBISS a cité un cas de panaris du pouce avec ostéomyélite chez un diabétique . Le staphylocoque mis en évidence était résistant aux autres antibiotiques . Associée à un drainage chirurgical, la Vancomycine a pu juguler l'infection après 6 jours de traitement (2 g par 24 heures) .

VI. - Dans quelques cas variés

GRIFFITH et PECK ont rapporté plusieurs bons résultats en injectant, par voie intraveineuse, 100 mg de Vancomycine dans 10ml de sérum glucosé à 5 % durant 4 minutes . Ils n'ont pas observé d'effets nocifs . Les taux sanguins ont été vérifiés à 2 et 6 heures d'intervalles et se sont révélés sensiblement identiques à ceux observés in vitro (de 1,6 $\mu\text{g/ml}$ à 0,8) .

- Une urétrite gonococcique a été guérie (diagnostic prouvé par cultures) après 7 jours de traitement (100 mg toutes les 8 heures) les signes fonctionnels ayant rapidement disparu .

- Ils ont traité de même une pharyngite à streptocoque hémolytique (cultures positives) en donnant 100 mg de Vancomycine toutes les 6 heures . Vingt-quatre heures après le début du traitement, les signes fonctionnels disparaissaient et les cultures se négativaient ; la guérison était obtenue le troisième jour .

- Dans un cas d'érysipèle de la face avec placard induré et douloureux, température à 41° , ils ont prescrit des doses de 50 mg toutes les 6 heures, également par voie intraveineuse . Après 24 heures de traitement, les signes fonctionnels et généraux s'étaient atténués, et la guérison était acquise le quatrième jour .

ETUDES CLINIQUES PERSONNELLES

(Hôpital de l'INSTITUT PASTEUR)

I. - Mme P., 55 ans, est hospitalisée le 1er Mai 1963 .

Sa maladie a débuté six semaines auparavant par des douleurs articulaires erratiques sans aucun autre signe clinique . Trois semaines après ce début, les signes cutanés apparaissent, localisés d'abord à la face, aux mains, ils vont s'étendre rapidement à tout le corps . C'est une éruption scarlatiniforme, très prurigineuse, avec apparition rapide d'une desquamation en fins éléments sur la face, le thorax et l'abdomen, en larges plaques aux extrémités . Il n'existe aucun autre signe clinique durant ces premières semaines de maladie . Aucun antécédent particulier n'est à signaler chez cette malade . Mais, en quelques jours, va s'installer un syndrome pulmonaire fébrile : fièvre à 38°5, 39° avec toux et expectoration purulente . L'auscultation pulmonaire met en évidence des râles crépitants disséminés, et les radiographies montrent un aspect pseudo-miliaire avec opacités nodulaires diffuses dans les deux champs pulmonaires . Dans les crachats, un staphylocoque doré est isolé . Les études bactériologiques répétées et les cultures permettent d'éliminer une étiologie tuberculeuse .

Le 15 Mai, la malade est mise à 20 millions de Pénicilline par jour par voie intraveineuse . Mais les signes pulmonaires vont persister . Le 23 Mai survient une nouvelle poussée et à la Pénicilline on ajoute 1 g par jour de streptomycine, l'antibiogramme ayant montré la sensibilité du germe à ces antibiotiques .

Le 25 juin, les radiographies ne montrent aucune régression des lésions ; l'état fébrile persistant, la malade est mise à la Vancomycine : 2 g par 24 h dans un litre de sérum (500 cm³ de sérum physiologique + 500 cm³ de sérum glucosé) auquel on ajoute 50 mg d'hydrocortisone . Les radiographies pulmonaires vont alors montrer une régression rapide des lésions pulmonaires, tandis que l'expectoration se tarit .

Le 9 Juillet, on arrête le traitement, l'image pulmonaire étant normale . Et dix jours après l'arrêt de toute thérapeutique, les clichés de contrôle confirment la guérison . Un dosage de Vancomycine dans le sérum a donné un taux de 5,6 $\mu\text{g/ml}$ (2 Juillet) .

Il s'agit donc là d'un cas de staphylococcie pulmonaire, avec phénomènes d'allergie cutanée à la toxine staphylococcique, qui a réagi favorablement à la Vancomycine, après échec de l'association pénicilline-streptomycine .

Le traitement a été très bien toléré . L'urée sanguine est restée normale .

II. - Brigitte B., 6 ans,

A été hospitalisée en Avril 1962 pour un abcès du poulmon, au niveau de la partie supérieure du lobe moyen droit . Un staphylocoque doré avait été isolé et la guérison obtenue par l'association pénicilline-streptomycine, puis pénicilline-fucidine .

Elle revient dans le service le 19 Juin 1963 pour, à nouveau un syndrome pulmonaire fébrile . La radiographie montre une opacité de la partie supérieure du lobe moyen droit . Le tubage gastrique permet d'isoler un staphylocoque doré .

Mise à la Vancomycine (1 g par 24 h) par voie intraveineuse dans 500 cm³ de sérum glucosé auquel on ajoute 25 mg d'hydrocortisone, la fièvre tombe en trois jours . Les radiographies de contrôle montrent une régression rapide de l'image pulmonaire .

Le 9 Juillet 1963, le cliché pulmonaire est normal . Le traitement a été maintenu 12 jours . Quelques incidents veineux doivent être signalés : douleur, oedème, aux lieux d'injection . Mais le traitement a pu être continué en changeant très souvent de veine . Aucun autre incident n'a été observé : l'urée sanguine est restée strictement normale . De plus, cette enfant qui, depuis sa première enfance, fait très souvent des crises d'asthme, n'a présenté aucune crise pendant la durée du traitement . On a observé quelques crises, plusieurs jours après l'arrêt de la thérapeutique .

Revue le 14 Septembre 1963, une radiographie pulmonaire de contrôle est normale .

On peut donc conclure que la Vancomycine a agi favorablement et permis de guérir un abcès du poulmon traité à son début .

III. - Mme R.L., 52 ans,

Entre dans le Service le 24 Juin 1963 pour syndrome pulmonaire fébrile, avec expectorations purulentes ayant débuté environ un mois auparavant . A son entrée, l'état général est médiocre . La fièvre est à 39° - 39°5 .

- Les radiographies montrent une opacité diffuse, non homogène, mal limitée, au niveau de la base droite .

- Dans les crachats, on met en évidence une flore variée ou domine un streptocoque hémolytique trouvé en grande abondance .

- La recherche de B.K. et les cultures éliminent une étiologie tuberculeuse .

- La recherche de cellules anormales est négative, et la bronchoscopie élimine une cause tumorale .

- L'antibiogramme, fait sur cet ensemble de germes, montre une résistance aux antibiotiques usuels :

. Pénicilline	. Streptomycine
. Tetracycline	. Erythromycine
. Chloramphénicol	. Novobiocine .

Le 10 Juillet 1963, la malade est mise à la Vancomycine, 2 g par 24 h dans un litre de sérum auquel on ajoute 100 mg d'hydrocortisone pour prévenir les incidents veineux .

La fièvre va baisser régulièrement, mais la température ne redevient normale qu'après 7 jours de traitement . Les radiographies successives montrent un effacement progressif des lésions . L'état général s'améliore très vite et les signes fonctionnels pulmonaires, en particulier l'expectoration purulente, disparaissent en une semaine .

Nous avons dû maintenir le traitement 24 jours . Il est arrêté le 2 Août 1963. Une radiographie pulmonaire de contrôle, faite le 5 Août 1963, est normale .

La malade a été revue 2 mois après sa sortie de l'Hôpital : on est assuré de sa guérison complète .

Le médicament a été parfaitement toléré, en particulier au point de vue veineux ; l'urée sanguine est restée normale .

Un dosage de Vancomycine dans le sérum nous a donné un taux de 8 µg/ml, le 13ème jour du traitement .

Dans ce foyer infectieux pulmonaire qui aurait pu évoluer vers l'abcédation, on peut dire que la Vancomycine a eu une action très efficace .

IV. - Mr G. 53 ans,

Est hospitalisé dans le Service le 10 Juillet 1963 .

Ce malade est porteur d'une lésion mitrale ancienne et a constitué récemment une insuffisance aortique . En quelques jours, un état fébrile à 39° - $39^{\circ}5$ s'est installé et des troubles psychiques sont apparus .

A son entrée dans le Service, les signes neurologiques sont au premier plan : le malade, désorienté, agité, présente une hémiparésie droite, avec aphasie de Wernicke . Le Fond d'Oeil met en évidence des papilles rouges dont les bords sont nets, les veines dilatées, cet aspect pouvant faire évoquer celui d'un oedème papillaire débutant .

Les signes cardiaques sont nets : souffles systolique et diastolique intenses ; la tension artérielle est à 17/4 . Il n'y a pas de splénomégalie, pas de signes cutanés . La fièvre est à 39° - $39^{\circ}5$.

Examens complémentaires :

- leucocytose discrète (11.800) avec polynucléose (86 %)
- urée sanguine : 0,40 g %.
- culot urinaire normal
- fibrine : 3,95 %.
- taux d'antistreptolysines ; 60 U.A.S.
- tests de coagulation normaux .

Six hémocultures vont être positives, et permettront d'isoler un streptocoque, identifié streptococcus bovis . Le diagnostic d'endocardite bactérienne est alors certain . Les troubles neurologiques observés peuvent être expliqués par une embolie cérébrale .

Le 13 Juillet 1963, alors que la fièvre est à 39° , le malade est mis à la Vancomycine, par voie intraveineuse, 2 g par 24 h (dans 500 cm3 de sérum glucosé, puis 500 cm3 de sérum physiologique successivement) . Après 48 heures de traitement, la température est tombée à 37° , les hémocultures sont négativées .

Après 4 jours de traitement, la température reste normale, mais les troubles neurologiques qui, jusque là, sont restés stationnaires, vont rapidement évoluer . Les troubles psychiques, en particulier, s'aggravent : état confusionnel, agitation . Au Fond d'Oeil, les signes de stase se sont précisés .

Le 20 Juillet, le malade est transféré dans un Service de neuro-chirurgie où l'artériographie va confirmer l'existence d'une thrombose partielle de la sylvienne gauche . Le traitement antibiotique est poursuivi dans ce service, en donnant 50 millions de Pénicilline et 1 g de Streptomycine . Mais, malgré ce traitement, les signes généraux s'aggravent, le coma s'accentue, avec apparition d'une respiration de Cheyne-Stokes. L'Azotémie monte à 1,5 g par litre, et le décès survient le 1er Août 1963 .

L'autopsie confirme le diagnostic d'endocardite ulcéro-végétante, avec présence d'un thrombus libre dans l'aorte . Il existe en outre de multiples lésions viscérales : infarctus pulmonaire, infarctus rénal, abcès splénique, cirrhose hépatique micro-nodulaire . C'est d'une maladie thrombosante que le malade est mort . Le syndrome infectieux a favorablement évolué les premiers jours du traitement. Malheureusement, la stérilisation des lésions cardiaques n'a pu être prouvée, de même que l'étude bactériologique du pus de l'abcès de la rate n'a pu être faite au cours de l'autopsie .

V. - Mr de K., 41 ans,

Est hospitalisé le 9 juillet 1963 . Depuis 8 jours, il présente une fièvre qui oscille entre 38°5 et 39°, et une douleur de l'hypo-chondre droit avec irradiation vers l'épaule droite . Il a été traité 6 jours par la Tétracycline-Oléandomycine, sans succès .

A son entrée dans le Service, la fièvre persiste, la région hépato-vésiculaire est très douloureuse, le signe de Murphy est positif . Le foie est légèrement augmenté de volume . Il n'existe aucun autre signe clinique . La numération-formule sanguine témoigne d'un syndrome infectieux important : 27.000 leucocytes dont 82% de polynucléaires . On porte le diagnostic de cholécystite . Les examens bactériologiques et les cultures faits sur le liquide de tubage ne vont pas permettre d'identifier le germe . La Cholécystographie montre une vésicule dystonique, la voie biliaire principale est mal opacifiée, le bilan hépatique est normal .

Le 11 juillet 1963, le malade est mis à la Vancomycine, 2 g par 24 h par voie intraveineuse (dans 500 cm³ de sérum glucosé + 500 cm³ de sérum physiologique, avec toujours 100 mg d'hydrocortisone par 24 h) .

En 24 heures, la température redevient normale à 37°, tandis que les signes fonctionnels disparaissent . Le traitement est maintenu 12 jours . Une numération-formule sanguine, faite 5 jours après le début de ce traitement, montre 18.800 leucocytes, dont 76% de polynucléaires . A sa sortie, trois jours après l'arrêt de la thérapeutique, il n'existe plus aucun signe infectieux ni fonctionnel .

La Vancomycine a été très bien supportée (aucun incident veineux) ; l'urée sanguine est restée normale (0,30 g par litre et 0,20 g par litre) . Un dosage de Vancomycine dans le sérum nous a donné un taux de 6 μ g/ml .

VI. - Monsieur B., âgé de 27 ans,

Entre en clinique le 29 Octobre pour syndrome fébrile grave avec douleur vive dans la région lombaire gauche, tous ces signes s'étant installés brusquement .

Dans ses antécédents, on note que ce malade a été traité à plusieurs reprises pour furunculose (furuncles de la lèvre supérieure en Décembre 1962 et, en Mai 1963, furoncles du cou) . Depuis un mois, il accuse des douleurs sourdes dans la région lombaire . Une affection rénale est d'emblée suspectée, et les examens complémentaires font poser le diagnostic de phlegmon périnéphrétique gauche . La néphrectomie est pratiquée le 8 Novembre, et le malade est mis à la Colimycine et à la Pénicilline .

Après une chute transitoire de la fièvre, on assiste à une remontée fébrile à 39°5 qui nécessite une antibiothérapie massive . Le malade est mis à 20 millions de Pénicilline intraveineuse, associée à 1 g de Streptomycine . La température se normalise progressivement . Mais, après quatre jours de ce traitement, le malade présente une éruption généralisée, au niveau des membres et du tronc, traduisant une allergie à la Streptomycine ou à la Pénicilline .

- Le 12 Novembre, le malade est transféré à l'Hôpital PASTEUR . Son état général est altéré . La température est subnormale, à 37°5 - 38° . L'étude du pus prélevé sur une lame de drainage permet d'isoler un staphylocoque doré pathogène . Ce malade, qui n'a qu'un rein, a une urée sanguine à 0,60 g/l .

- Le 13 Novembre, il est mis à la Vancomycine, 1,5 g/24 h par voie intraveineuse, en injectant 500 mg dans 250 cm³ de sérum physiologique (sans hydrocortisone) toutes les 8 heures . L'urée sanguine et les taux sanguins de Vancomycine sont contrôlés tous les jours .

Après 24 heures de traitement, la température est redevenue normale . L'écoulement se tarit progressivement .

Après 4 jours de traitement, on change la technique d'injection en donnant la même dose journalière, 1,5 g/24 h, mais en perfusion continue dans 500 cm³ de sérum physiologique .

Le 18 Novembre, après un traitement de 6 jours, la tempé-

rature est normale, l'état général est bon et l'antibiothérapie est arrêtée .

L'urée sanguine, qui était au départ à 0,60 g/l, a progressivement diminué : 0,40 g/l le 16 Novembre, et, le 18 Novembre, à l'arrêt du traitement, elle est à 0,25 g/l . La diurèse est normale .

Les taux sanguins de Vancomycine obtenus ont été les suivants, durant la période d'injections discontinues :

- . 13,5 μ g/ml - (2 H 30 après l'injection)
- . 5,2 μ g/ml - (6 H 30 après l'injection)
- . 14,7 μ g/ml - (1 H après l'injection)

- Le 19 Novembre, donc après l'arrêt du traitement, le taux de Vancomycine dans le sérum est de 10,4 μ g/ml .

- Le 23 Novembre, le malade quitte notre Service .

Ce cas est particulièrement intéressant en ce qu'il montre la parfaite tolérance de la Vancomycine chez ce malade . Aucun incident allergique n'a été observé, de même qu'aucun incident veineux n'a été provoqué par les injections intraveineuses discontinues ou continues .

Il est surtout à remarquer que ce malade a parfaitement supporté la Vancomycine, malgré une urée sanguine à 0,60 g/l, urée sanguine qui est redevenue progressivement normale au cours du traitement . Les taux sanguins obtenus ont été plus élevés que les taux observés habituellement . Nous avons donné une dose de Vancomycine légèrement inférieure aux doses données habituellement .

Il semble donc que l'on puisse utiliser la Vancomycine dans les cas où l'urée sanguine est supérieure à la normale, mais avec prudence, en surveillant journellement l'urée sanguine et les taux de Vancomycinémie .

Dans tous les cas que nous avons observés, la Vancomycine a été administrée par voie intraveineuse, sur 24 heures, diluée dans un litre de sérum . Nous avons toujours ajouté dans le liquide de perfusion de l'hydrocortisone aux doses de 50 à 100 mg/24 h, ceci afin d'éviter ou de diminuer les réactions veineuses . De plus, le lieu d'injection a été souvent changé .

Le médicament a été parfaitement toléré dans tous les cas, et en particulier au point de vue veineux . Nous n'avons eu qu'un cas de veinite, avec douleur et oedème, chez une enfant de 6 ans . l'adjonction d'hydrocortisone (25 mg/24 h) au liquide de perfusion, le changement fréquent des lieux d'injections, ont permis de continuer le traitement durant 12 jours, et d'obtenir la guérison .

Nous n'avons constaté aucun accident rénal, hépatique ou digestif, ni de réaction d'intolérance .

CONCLUSION

I. - AU LABORATOIRE

- Le spectre de la Vancomycine est relativement large, et s'étend à tous les germes Gram + . Cependant, elle montre une affinité toute particulière sur le staphylocoque, le streptocoque, l'entérocoque . C'est dans la lutte contre ces infections qu'elle trouve ses indications majeures .

- La Vancomycine a une action très bactéricide, puisque les taux bactéricides et bactériostatiques sont les mêmes . De plus, comme la Pénicilline, son action bactéricide est immédiate, sans période de latence . Pour l'ensemble des germes étudiés, les taux bactéricides se situent entre 2 et 6 $\mu\text{g/ml}$.

- La résistance "in vitro" est très lente à se développer . Il n'existe aucune résistance croisée, ou acquise, entre Vancomycine et antibiotiques usuels .

- L'étude des associations ne met en évidence que quelques effets synergiques ; dans ces cas, la Vancomycine employée seule a déjà un pouvoir bactéricide suffisant . Les associations ne doivent être préconisées qu'après études précises du laboratoire .

II. - CLINIQUE

Dans son état actuel, la Vancomycine n'est pas un antibiotique d'usage courant . Elle demande en effet de grandes précautions au cours de son administration, car elle entraîne fréquemment une irritation qui peut aller jusqu'à des phénomènes de thrombophlébite aux points d'injection, et présente d'autre part une certaine toxicité pour le rein ; elle doit, par conséquent, être employée avec prudence . Son administration nécessite une surveillance continue qui ne peut guère être réalisée qu'en milieu hospitalier .

Pour des raisons techniques (difficulté de maintenir une perfusion continue de Vancomycine sans irriter la veine, et aussi pour obtenir des clochers de Vancomycine élevés), les expérimentateurs américains préfèrent une administration discontinue en 3 ou 4 injections intraveineuses, prolongées sur 20 à 30 minutes. Personnellement, nous préférons les perfusions intraveineuses continues (24h sur 24). Nous pensons avoir résolu le problème de la tolérance en ajoutant à nos perfusions 50 à 100 mg d'hydrocortisone par 24 h : en fait, nous n'avons eu, avec cette technique, que quelques inconvénients locaux mineurs, inhérents à toute perfusion intraveineuse continue.

Avec une dose quotidienne de 2 g pour un adulte, nous obtenons une vancomycinémie régulière de 5 à 6 μ g/ml, concentration qui couvre largement les nécessités cliniques habituelles.

Le Staphylocoque, qui s'avère si souvent résistant à toute antibiothérapie, est pratiquement toujours sensible à la Vancomycine. Les indications de cet antibiotique s'étendent encore aux infections streptococciques, entérococciques, et plus accessoirement, pneumococciques, gonococciques.

La rapidité d'action de la Vancomycine obtient des guérisons spectaculaires, mais il est indispensable de procéder, avant le choix de cet antibiotique, à une étude complète du germe au laboratoire et de préciser son comportement vis à vis de la Vancomycine.

Ce sont dans les affections pulmonaires richement vascularisées que nous avons observé l'action la plus nette et la plus rapide. Dans des cas de septicémies avec greffe endocarditique, de bons résultats ont été enregistrés.

Vu, le Président de Thèse

Pr Raymond GARCIN

Vu, le Doyen de la Faculté

Pr Léon BINET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1. - Mc CORMICK M.H., STARK W.M., PITTENGER G.E.
PITTENGER R.C. and Mc GUIRE J.M. :
Vancomycin, a new Antibiotic I. Chemical and Biologic
Properties, Antibiotics Annual, P. 606, 1955-1956 .
2. - ZIEGLER D.W., WOLFE R.N. and Mc GUIRE J.M. :
Vancomycin, a new antibiotic . II. In vitro Antibacterial
Studies, Antibiotics Annual, p. 612, 1955-1956 .
3. - ANDERSON R.C., WORTH H.M., HARRIS P.N. and CHEN K.K. :
Vancomycin, a new Antibiotic . IV. Pharmacologic and Toxi-
cologic Studies, Antibiotics Annual, p. 75, 1956-1957 .
4. - LEE C.C., ANDERSON R.C., and CHEN K.K. :
Vancomycin, a new antibiotic . V. Distribution, Excretion
and Renal Clearance, Antibiotics Annual, p. 82, 1956-1957 .
5. - GERACI J.E. et al. :
Some Laboratory and Clinical Experiences with a new Anti-
biotic, Vancomycin, Proc. Staff Meet . Mayo Clin., 31 :
564, 1956 .
6. - KIRBY W.M.M. and DIVELBISS C.L. :
Vancomycin : Clinical and Laboratory Studies, Antibiotics
Annual, p. 107, 1956-1957.
7. - SCHNEIERSON S.S. and AMSTERDAM D. :
In vitro Sensitivity of Erythromycin Resistant Strains of
Staphylococci and Enterococci to Vancomycin and Novobiocin,
Antibiotics and Chemother, 7 : 251 ; 1957 .

8. - GRIFFITH R.S. and PECK F.B., Jr. :
Vancomycin, a new Antibiotic . III . Preliminary Clinical and Laboratory Studies, Antibiotics Annual, p. 619, 1955-1956 .
9. - FAIRBROTHER R.W. and WILLIAMS B.L. :
Two new antibiotics . Anti-bacterial Activity of Novobiocin and Vancomycin, Lancet, 2 : 1177, 1956 .
10. - GARROD L.P. and WATERWORTH P.M. :
Behaviour in vitro of some new Antistaphylococcal Antibiotics, Brit. M.J., 2 : 61, 1956 .
11. - REEDY R.J. and SHAFFER C.H., Jr. :
In vitro Sensitivity of Bacteria to Novobiocin, Bryamycin, Oleandomycin, Vancomycin, Amphomycin, Bacitracin and Syntematin B, Antibiotics Annual, p. 483, 1956-1957 .
12. - Y.A. CHABBERT :
Une technique nouvelle d'étude de l'action des associations d'antibiotiques . Ann. Inst. Pasteur, 93, 289-299, 1957 .
13. - RANTZ L.A. et al. :
The Effects of Vancomycin, Oleandomycin and Novobiocin on Staphylococci in vitro, Antibiotics and Chemother . 7 : 399, 1957 .
14. - KIRBY W.M.M. :
Vancomycin, in Antibiotic Therapy for Staphylococcal Diseases, Antibiotics Monograph N°12 . New-York : Medical Encyclopedia, Inc., 1959 .
15. - GERACI J.E. et al. :
Antibiotic Therapy of Bacterial Endocarditis . VII . Vancomycin for acute Micrococcal Endocarditis : Preliminary Report, Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 33 ; 172, 1958 .
16. - KIRBY W.M.M. et al. :
Present Status of Vancomycin Therapy of Staphylococcal and Streptococcal Infections, Antibiotics Annual, p. 580, 1958-1959 .
17. - EHRENKRANZ N.J. :
The Clinical Evaluation of Vancomycin in Treatment of Multi-Antibiotics Refractory Staphylococcal Infections, Antibiotics Annual, p. 587, 1958-1959 .

18. - WILSON W.L. :

The Use of Vancocin in Staphylococcal Infections, Antibiotic Med. and Clin. Therapy, 6 : 167, 1958.

19. - GRIFFITH R.S. :

Vancomycin : Continued Clinical Studies, Antibiotics Annual, p. 118, 1956-1957 .

20. - DUTTON A.A.C. and ELMES P.C. :

Vancomycin : Report on treatment of Patients with Severe Staphylococcal Infections, Brit. M.J., 1 : 1144, 1959 .

21. - SPEARS R.L. and KOCH R. :

The Use of Vancomycin in Pediatrics, paper presented at Antibiotics Symposium, Washington, D.C., November 6, 1959 .

22. - RILEY H.S., Jr., and RYAN N.J. :

Treatment of Severe Staphylococcal Infections in Infancy and Childhood with Vancomycin, paper presented at Antibiotics Symposium, Washington D.C., November 6, 1959 .

23. - BARBER and GARROD :

Antibiotic and Chemotherapy E and S Livingstone L.T.D., 1963 .

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
<u>INTRODUCTION</u>	
<u>HISTORIQUE</u>	1
<u>ETUDES CHIMIQUES</u>	3
<u>ETUDES BACTERIOLOGIQUES</u>	5
- Action bactériostatique in vitro	7
- Action bactéricide	9
- Spectre	11
- Facteurs modifiant l'activité antibactérienne "in vitro"	13
- Synergie et Antagonisme	15
- Résistance	17
- Toxicité	19
- Complications Thérapeutiques	21
- Etudes Pharmacologiques	23
- Résultats personnels	27
. Spectre d'Activité	27
. Action bactéricide des Associations	43
<u>ETUDES CLINIQUES</u>	39
- Premiers Résultats cliniques	39
- Cas personnels	45
<u>CONCLUSION</u>	53
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	

